

# Prostoklar

Tamsulosina clorhidrato  
0,40 mg



Ecuador / Rep. Dominicana / Guatemala / Paraguay: Venta bajo receta médica  
Uruguay: Venta bajo control médico recomendado  
Industria Argentina  
**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**  
**Vía oral**

## FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:  
Tamsulosina clorhidrato 0,40 mg (equivalente a 0,37 mg de Tamsulosina)  
Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato - polvo de celulosa), dióxido de silicio coloidal, Methocel K100 M, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico pardo (CI 77491/77499), óxido férrico rojo (CI 77491), óxido férrico amarillo (CI 77492), c.s.p. 1 comprimido.

## ACCION TERAPEUTICA:

Bloqueante selectivo de receptores  $\alpha_{1A}$  adrenérgicos (Código ATC: G04CA02).

## INDICACIONES:

Tratamiento de los signos y síntomas de la Hipertrofia Prostática Benigna (HPB).

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

### PROPIEDADES:

#### ACCION FARMACOLOGICA

Tamsulosina, un agente bloqueante adrenorreceptor  $\alpha_1$ , exhibe selectividad por los receptores  $\alpha_1$  de la próstata humana. Particularmente, por los subtipos  $\alpha_{1A}$  y  $\alpha_{1D}$ , cada uno de ellos con una distribución particular en el organismo. Aproximadamente el 70% de los receptores  $\alpha_1$  de la próstata humana son del subtipo  $\alpha_{1A}$ . Tamsulosina incrementa el flujo urinario máximo a través de la relajación del músculo liso de la próstata, el cuello de la vejiga y la uretra, aliviando así la obstrucción. Mejora asimismo el complejo de síntomas irritativos y obstructivos, en el que la inestabilidad de la vejiga y la tensión del músculo liso del tracto urinario inferior desempeñan un rol importante.

Con el tratamiento a largo plazo, los efectos resultan beneficiosos retardando en forma significativa la necesidad de un tratamiento quirúrgico o la colocación de sonda vesical. Dos estudios multicéntricos, doble ciego, placebo controlados donde participaron 1486 pacientes con signos y síntomas de HPB, evaluaron la evolución de los síntomas irritativos (frecuencia, urgencia y nocturia) y obstructivos (dificultad para iniciar la micción, sensación de vaciado incompleto, intermitencia), así como la velocidad del flujo urinario durante el tratamiento con tamsulosina. Los resultados muestran una creciente mejoría de los síntomas desde el inicio del tratamiento y durante las 13 semanas que conformaron el estudio.

#### FARMACOCINETICA

**Absorción:** luego de la administración oral de 0,4 mg de tamsulosina clorhidrato, la absorción de la droga es prácticamente completa (>90%) en condiciones de ayuno. Tamsulosina clorhidrato exhibe una cinética de primer orden, alcanzando la concentración del estado estacionario al 5° día de una dosificación múltiple con 0,4 mg de tamsulosina una vez al día.

**- Efecto de la ingesta con alimentos:** el  $t_{max}$  se alcanza dentro de las 4 a 6 horas en condiciones de ayuno y dentro de las 6 a 7 horas cuando se administra con las comidas. La administración de tamsulosina en ayunas muestra un incremento en el ABC del 30% y en la  $C_{max}$  del 40-70% en comparación con los datos obtenidos luego de una comida reciente.

**Distribución:** el volumen de distribución medio aparente en el estado estacionario de tamsulosina clorhidrato luego de la administración intravenosa en 10 hombres adultos sanos fue de 16 litros, lo cual sugiere una distribución de la droga en los tejidos extracelulares del cuerpo. Adicionalmente, estudios autoradiográficos realizados en animales indican que tamsulosina clorhidrato se distribuye extensamente en la mayoría de los tejidos incluyendo riñones, próstata, hígado, vesícula biliar, corazón, aorta y en tejido adiposo pardo, mientras que se distribuye escasamente en cerebro, médula espinal y testículos.

Tamsulosina se une en alta proporción (aproximadamente entre 94% y 99%) a proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida  $\alpha_1$ .

**Metabolismo:** en humanos no se produce la bioconversión enantiomérica de tamsulosina clorhidrato (isómero R) al isómero S. Menos del 10% de la dosis se elimina sin cambios por la orina. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos no ha sido establecido en humanos.

Tamsulosina es extensamente metabolizada por el sistema citocromo P450 en el hígado, principalmente por CYP 3A4 y 2D6. La inhibición de estas enzimas hepáticas puede ocasionar un incremento en la exposición a tamsulosina (véase *Interacciones medicamentosas*). Los metabolitos de tamsulosina clorhidrato continúan su biotransformación por conjugación con glucurónido o sulfato antes de su excreción renal.

**Excreción:** luego de la administración de una dosis de tamsulosina clorhidrato radiomarcada en cuatro voluntarios sanos, el 97% de la radioactividad administrada fue recuperada, siendo la

ruta primaria de excreción la vía urinaria (76%), comparada con la vía biliar (21%).

El clearance sistémico medio de tamsulosina es bajo (aproximadamente 2,88 litros/h).

A partir de formulaciones de liberación prolongada, el  $t_{1/2}$  aparente de tamsulosina oscila entre 14 y 15 horas.

#### Poblaciones especiales:

**Pacientes de edad avanzada:** el  $t_{1/2}$  en pacientes masculinos de edad avanzada es levemente superior a la obtenida en adultos jóvenes masculinos sanos. El clearance intrínseco de tamsulosina es independiente de la unión a proteínas pero disminuye con la edad, resultando en un incremento del 40% del ABC en individuos de 55 a 75 años, comparado con adultos de 20 a 32 años.

**Insuficiencia renal:** no se observaron cambios de relevancia clínica en los parámetros farmacocinéticos de tamsulosina en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se ha estudiado suficientemente en pacientes con disfunción renal severa ( $Cl_{Cr} < 10$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>).

**Insuficiencia hepática:** se han observado cambios no significativos en la concentración activa de tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática moderada y modestas variaciones en el clearance intrínseco de tamsulosina.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada es de 0,4 mg (1 comprimido) por día, en una única toma.

#### Poblaciones especiales:

**Pacientes pediátricos:** véase PRECAUCIONES.

En pacientes de edad avanzada y paciente con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada no se requiere ajuste de dosis.

#### Modo de administración:

Los comprimidos deben ingerirse enteros, con suficiente cantidad de líquido (150 ml), sin romperlos ni masticarlos, dado que esto alteraría la liberación del principio activo. El horario de administración debe ser aproximadamente media hora después de la misma comida todos los días.

## CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a tamsulosina clorhidrato o a cualquiera de los componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa.

## ADVERTENCIAS:

**Ortostasis:** al igual que con otros  $\alpha$ -bloqueantes, en casos particulares, puede producirse una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con tamsulosina, lo que excepcionalmente podría conducir a un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, vértigo, sensación de debilidad), el paciente deberá sentarse o recostarse hasta la desaparición de los mismos.

**Priapismo:** se han reportado raros casos de priapismo asociado al tratamiento con tamsulosina. Los pacientes deben ser advertidos sobre la seriedad de esta reacción adversa dado que si no

se recibe tratamiento adecuado en forma inmediata, puede derivar en una disfunción eréctil permanente (impotencia).

## PRECAUCIONES:

**Examen prostático:** los pacientes deben ser evaluados antes de comenzar el tratamiento para descartar otras patologías que puedan producir los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna (como carcinoma de próstata). Al inicio del tratamiento y a intervalos regulares, debe realizarse un examen por tacto rectal y, de ser necesario, la determinación del antígeno prostático específico (PSA).

**Síndrome de iris flácido intraoperatorio:** el Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) ha sido observado durante cirugías de cataratas y glaucoma en pacientes tratados con antagonistas  $\alpha_1$ . Este síndrome puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante la operación y con posterioridad a la misma. Debido a esto, el oftalmólogo debe estar preparado para modificar la técnica quirúrgica. No se han establecido los beneficios de suspender el tratamiento con  $\alpha_1$  bloqueantes previamente a la cirugía de cataratas o glaucoma. La suspensión del mismo 1 o 2 semanas antes puede ser conveniente, aunque se han reportado casos de IFIS en pacientes que habían suspendido el tratamiento con tamsulosina mucho tiempo antes. Por lo tanto, se recomienda no iniciar el tratamiento con tamsulosina en pacientes que tienen programada una cirugía ocular.

**Alergia a las sulfamidas:** en pacientes con alergia a las sulfamidas, en raras ocasiones se han reportado reacciones alérgicas a tamsulosina. Se recomienda administrar con precaución en estos pacientes.

**Pacientes con antecedentes de síncope miccional:** se desaconseja la administración de tamsulosina en estos pacientes. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: si bien no se dispone de datos indicativos de que tamsulosina afecte desfavorablemente la capacidad de conducir automóviles u operar maquinaria, deberá advertirse a los pacientes sobre la potencial aparición de mareos.

#### Poblaciones especiales:

**Insuficiencia renal:** el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $<10$  ml/min) debe realizarse con precaución, ya que el empleo de tamsulosina no ha sido estudiado en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:** el empleo de tamsulosina no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Pacientes de edad avanzada:** estudios clínicos no han revelado diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre pacientes mayores de 65 años de edad e individuos jóvenes; pero una mayor sensibilidad de algunos individuos no puede ser descartada.

**Pacientes pediátricos:** tamsulosina no está indicada para uso pediátrico.

**Embarazo y lactancia:** es un medicamento indicado exclusivamente en hombres.

Interacciones medicamentosas:

Antagonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicos: se desaconseja la administración concomitante con otros antagonistas de los receptores  $\alpha_1$ , ya que pueden conducir a efectos hipotensores.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5): la coadministración de tamsulosina con medicamentos que pueden disminuir la presión arterial (como inhibidores de la fosfodiesterasa 5) puede resultar en un incremento en el efecto hipotensor de tamsulosina.

Inhibidores del citocromo P450: tamsulosina es extensamente metabolizada por las enzimas CYP 3A4 y 2D6. El tratamiento concomitante con ketoconazol (inhibidor fuerte de CYP3A4) o con paroxetina (inhibidor fuerte de CYP2D6) produce un incremento de la  $C_{max}$  y del ABC de tamsulosina. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de tamsulosina y un inhibidor fuerte de CYP3A4. Asimismo, se recomienda administrar con precaución en pacientes tratados concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A4 (como eritromicina), un inhibidor moderado (como terbinafina) o fuerte (como paroxetina) de CYP2D6 o en pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6. La administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol) produjo un aumento en el ABC y la  $C_{max}$  de tamsulosina de 2,8 y 2,2 veces, respectivamente. Cuando se administró tamsulosina junto con inhibidores potentes del CYP2D6, el ABC y la  $C_{max}$  de tamsulosina se incrementaron en 1,6 y 1,3 veces, respectivamente, aunque estos incrementos no son considerados clínicamente relevantes.

Cimetidina: la administración conjunta puede ocasionar un incremento de los niveles plasmáticos de tamsulosina como consecuencia de una disminución del clearance renal, por lo tanto, se recomienda administrar con precaución, particularmente con dosis de tamsulosina superiores a 0,4 mg.

Diclofenac/warfarina: pueden aumentar la velocidad de eliminación de tamsulosina. La administración de warfarina debe realizarse con precaución en pacientes tratados con tamsulosina, ya que aún no se dispone de estudios concluyentes sobre esta interacción.

Atenolol, enalapril o nifedipina: no se han descrito interacciones durante la administración concomitante de estas drogas con tamsulosina. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.

Digoxina/teofilina: en estudios *in vivo* no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de digoxina o teofilina durante la administración conjunta con tamsulosina, por lo tanto, no se requiere ajuste posológico.

Furosemida: la administración concomitante con furosemida da lugar al descenso de los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero dado que estas variaciones carecen de significado clínico, no es preciso modificar la posología.

Drogas con unión elevada a proteínas plasmáticas: en estudios *in vitro*, la fracción libre de tamsulosina en el plasma humano no es afectada por diazepam, propranolol, tricloremetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida, simvastatina o warfarina. Tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, tricloremetiazida o clormadinona.

No se han descrito interacciones a nivel del metabolismo hepático, en estudios *in vitro* en fracciones microsomales, con amitriptilina, salbutamol, glibenclamida o finasteride.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados contra placebo, con una incidencia  $\geq 2\%$  y superior a placebo, fueron:

Generales: cefalea, síntomas de resfrió o simil-gripales, astenia, dolor de espalda, dolor de pecho.

Oculares: visión borrosa.

Neurológicas: mareos, somnolencia, insomnio, disminución de la libido.

Respiratorias: rinitis, faringitis, sinusitis, tos incrementada.

Gastrointestinales: diarrea, náuseas, trastornos dentales.

Urogenitales: trastornos eyaculatorios (incluyendo eyaculación retrógrada e insuficiencia eyaculatoria).

Otras reacciones observadas, con una incidencia menor y superior a placebo, fueron: síncope, alteraciones visuales, palpitaciones, hipotensión ortostática, epistaxis, constipación, vómitos, sequedad de boca, exantema, prurito, urticaria, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, priapismo, astenia.

Signos y síntomas de ortostatismo: en estudios clínicos comparativos contra placebo se han reportado:

Signo/Síntoma	Tamsulosina		Placebo
	0,4 mg	0,8 mg	
Hipotensión postural sintomática	0,2%	0,4%	0%
Síncope	0,2%	0,4%	0,6%
Mareos	15%	17%	10%
Vértigo	0,6%	1%	0,6%

Durante los estudios clínicos se ha evaluado la incidencia de ortostatismo. En uno de ellos tras cuatro horas de la primera dosis la prueba de ortostatismo fue positiva en el 7% de los pacientes tratados con tamsulosina 0,4 mg vs. el 3% de los que recibieron placebo.

A las ocho horas post-dosis se obtuvieron resultados positivos en el 6% de los pacientes tratados con tamsulosina 0,4 mg una vez por día vs. el 4% de los que recibieron placebo.

La mayor frecuencia de ortostatismo detectada en los pacientes tratados con tamsulosina vs. placebo es indicativa de un potencial riesgo de síncope (véase ADVERTENCIAS).

Eyaculación anormal: en esta categoría se incluye: eyaculación retrógrada y disminución del volumen eyaculatorio. En estudios clínicos, se observa que esta reacción adversa es dosis dependiente. Asimismo, la discontinuación del tratamiento debido a ésta es mayor en el grupo de pacientes que recibió 0,8 mg de tamsulosina vs. el grupo de pacientes que recibió 0,4 mg de tam-

sulosina o que recibió placebo.

Pruebas de laboratorio: el tratamiento con tamsulosina durante 12 meses no tuvo efecto significativo sobre los niveles de PSA.

Reportes postcomercialización: debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

Se han reportado reacciones de tipo alérgico, como: rash cutáneo, prurito, angioedema de lengua, labios y rostro, y urticaria. Raramente se ha reportado priapismo. Se han recibido infrecuentes reportes de disnea, palpitaciones, hipotensión, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, descamación de piel (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, constipación, vómitos, sequedad de boca, alteraciones visuales, epistaxis.

Se han reportado casos de Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS) durante cirugías de cataratas y glaucoma en pacientes tratados con antagonistas  $\alpha_1$ .

SOBREDOSIFICACION:

Sintomatología: no se han descrito casos de sobredosificación aguda. No obstante, podría producirse hipotensión aguda que requiera soporte cardiovascular.

Tratamiento: la presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición de decúbito. Si con esta medida no se consigue el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del volumen y, en caso necesario, a agentes vasopresores. A fin de impedir la absorción puede provocarse la emesis, y ante la ingestión de cantidades importantes puede procederse a lavado gástrico, y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, como sulfato sódico. Es poco probable que la diálisis sea de utilidad, ya que tamsulosina presenta un alto grado de unión a proteínas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano (en Uruguay: CIAT - Tel.: 1722 y en Paraguay acudir al Centro Paraguayo de Toxicología, Avda. Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel.: 021 204 800).

PRESENTACION:

Ecuador:

Envases con 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Rep. Dominicana / Uruguay / Guatemala:

Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Paraguay:

Envases con 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.



Comprimidos redondos, color anaranjado pálido, codificados en una cara con isotipo de identificación Baliarda.



CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Producto de uso delicado.

Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Baliarda S.A. Buenos Aires - Argentina.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Ecuador: Importado por Baliarda Ecuador S.A.

Reg. San. N° 29825-05-11

República Dominicana: Distribuido por Distribuidora Dres. Ma-llén Guerra S. A.

Reg. Sant. N° 2011-0587

Uruguay: Importador y Representante exclusivo Brandt Laboratorios del Uruguay S.A.

Bías Basualdo 3621- Montevideo

Director Técnico: Marisol Fernandez, QF.

N° Registro 45537.

Guatemala: Importado por Droguería Americana S.A.

Reg. Sant. PF-56500

Paraguay: Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A.

Tacuaty N° 221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay.

Tel: 595 21 492032.

Regente: Q.F. Andrea J. Paciello Reg. Prof. 4.637.

Venta autorizada por DINAVISIA

R.S.N° XXXX



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires